

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

②

(11)Publication number : 2002-265368

(43)Date of publication of application : 18.09.2002

(51)Int.Cl.

A61K 31/706  
A61K 7/00  
A61K 9/08  
A61P 3/02  
// C07H 15/26

(21)Application number : 2001-067587

(71)Applicant : PENTAPHARM JAPAN KK

(22)Date of filing : 09.03.2001

(72)Inventor : YAMAMOTO TAKASHI  
NAKAYAMA HIROMOTO

## (54) PYRIDOXINE GLYCOSIDE-CONTAINING PREPARATION OR FOOD

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a medicine, quasi medicine, cosmetic or processed food containing a pyridoxine glycoside which has excellent compatibility and is stable in preparations and products.

SOLUTION: The semi-solid, liquid or aerosol-like medicine, quasi medicine, cosmetic or processed food is characterized by containing pyridoxine- $\alpha$ -D- glycoside.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-265368

(P2002-265368A)

(43) 公開日 平成14年9月18日 (2002.9.18)

(51) Int.Cl.	識別記号	F I	テマート (参考)
A 6 1 K 31/706		A 6 1 K 31/706	4 C 0 5 7
7/00		7/00	H 4 C 0 7 6
9/08		9/08	4 C 0 8 3
A 6 1 P 3/02	1 0 4	A 6 1 P 3/02	1 0 4 4 C 0 8 6
// C 0 7 H 15/26		C 0 7 H 15/26	
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 7 頁)			

(21) 出願番号 特願2001-67587(P2001-67587)

(22) 出願日 平成13年3月9日 (2001.3.9)

(71) 出願人 599041167

ベントファームジャパン株式会社  
東京都新宿区西新宿8丁目5番10号

(72) 発明者 山本 隆司

東京都八王子市大和田町1-31-12

(72) 発明者 中山 宏基

東京都新宿区百人町3-1-4-703

(74) 代理人 100094488

弁理士 平石 利子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビリドキシン配糖体含有製剤または食品

(57) 【要約】

【課題】 配合性に優れ、かつ製剤・製品中において安定なビリドキシン配糖体を含有する医薬品、医薬部外品、化粧品または加工食品を提供する。

【解決手段】 ビリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドが配合されていることを特徴とする半固形状、液状、エアゾール状の医薬品、医薬部外品、化粧品、加工食品。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドを含み、半固形状、液状またはエアゾール状の医薬品、医薬部外品、化粧品または加工食品であることを特徴とするビリドキシン配糖体含有製剤または食品。

【請求項2】 医薬品、医薬部外品、化粧品または加工食品が液体基剤を含むことを特徴とする請求項1記載のビリドキシン配糖体含有製剤または食品。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、配合性に優れ、かつ製剤・製品中において安定なビリドキシン配糖体を含む医薬品、医薬部外品、化粧品または加工食品に関する。

## 【0002】

【技術背景】ビタミンB-6すなわちビリドキシンは、ラットの皮膚炎に治療活性を有する因子として1934年に発見されたものであり、また生体内でリン酸エステルの型であるリン酸ビリドキサルとして、アミノ酸代謝におけるアミノ基の転移、脱炭酸、ラセミ化などに関与する酵素の補酵素として機能することが知られている。このリン酸ビリドキサルを補酵素として要求する酵素は、百数十種類にも及び、生体の生理的代謝において極めて重要な役割を果たしている。

【0003】近年、その重要性が見直され、栄養学および医学領域で種々な角度からの研究が精力的に行われるようになり、その優れた効果が陸続と明らかにされている。例えば、栄養学的見地からのヒトに対する所要量は、従来は、食品中に含有される量で充分供給され、一般的には欠乏することは無いと考えられていたが、最近では、穀類、豆類など植物起源のビタミンB-6はかなりの部分が生体内で利用できない結合型で存在していること、また例えば代謝にビタミンB-6が必要な動物性タンパク質の摂取増加など食生活の変化により健康な生活の維持に極めて重要な物質であること、が明らかにされてきた。加えて、医学領域においては、栄養生理学の枠を越えて、月経前症候群、糖尿病、ガン、動脈硬化、血栓症、ビル（経口避妊薬）、アレルギー、歯周病などに対する免疫補強による予防、ステロイドホルモンの作用の制御など、新しい効果が明らかになりつつあり、またそれらの効果を達成するために100～300mgもの大量用量すなわちメガドーズを推奨している報告もみられ、一部実用に供せられている。

【0004】一方、ビタミンB-6すなわちビリドキシンは、従来より主にビリドキシン塩酸塩として医薬品、医薬部外品、化粧品、加工食品、栄養ドリンク、ペットフード、飼料、餌料などに処方されており、その外に医薬品としてビリドキシンの誘導体であるリン酸ビリドキサル、化粧品にビリドキシントリパルミテートおよびビリドキシンジオクタノエートが用いられている。しか

し、上述のような新たな薬効作用が明らかにされたにも拘らず、医薬品、医薬部外品、化粧品、加工食品、栄養ドリンクなどに処方されているビリドキシン塩酸塩やリン酸ビリドキサルは、製剤や製品中、特に水、アルコール類などの液体基剤を含む製剤や製品中で極めて不安定であり、またビリドキシントリパルミテートやビリドキシンジオクタノエートは、脂溶性で水に難溶であって、製剤化や製品化に制限があり、しかもこれに起因すると推測される理由により生体内における効果にも問題があった。

【0005】さらに、ビリドキシン塩酸塩の製剤や製品中の安定化を目的として、例えば点眼剤では、ホウ酸を併用することが知られており、また他の薬効成分を併用する場合の安定化技術として特開平5-17355号が提案されている。しかし、この安定化技術は、水素イオン濃度の厳格な規制があるのみならず、製剤的な制約もあり、またその水素イオン濃度が眼粘膜にとって好ましい濃度とは必ずしも言えない。

【0006】しかも、ビリドキシンは、前記の動脈硬化、糖尿病、血栓症などの予防には40～50mg/日が必要とされ、確実な効果を期待するには正しい薬量の投与が必須であり、製剤中の薬剤の長期安定性が重要となる。今後、100mg以上のメガドーズが普及した場合に、ビリドキシンの製剤中での分解は深刻な問題となる。加えて、製剤中におけるビリドキシン塩酸塩の分解物は、それ自身の重合や、併用される他の成分との化合物により着色し、製品の品質を著しく損なう虞れもある。

## 【0007】

【発明の目的】本発明は、半固形状、液状、エアゾール状の医薬品、医薬部外品、化粧品または加工食品であって、他の無機・有機の薬剤、賦形剤、界面活性剤、増粘剤、酸化防止剤、金属封鎖剤、色素、香料、アルコール類、水、その他種々のものが配合される製剤・製品中において、配合自由度に優れ、しかも理化学的に製剤・製品中で安定なビリドキシンの誘導体を含む上記の医薬品、医薬部外品、化粧品または加工食品を提供することを目的とする。

## 【0008】

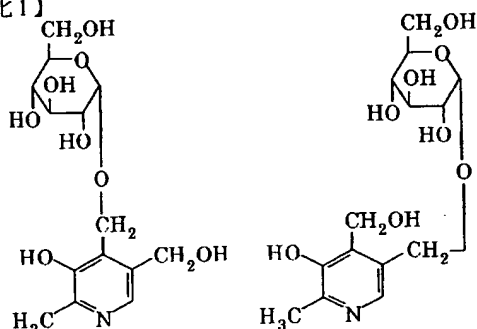
【発明の概要】本発明者らは、上記目的を達成するために、ビリドキシン誘導体として、従来より汎用されているビリドキシン塩酸塩などに比べ、配合性に優れるばかりか、製剤・製品の調製途上や調製後の製剤・製品中で汎用されている水やアルコール類などの有機溶媒を用いた液状、半固形状、エアゾール状の製剤・製品中で安定なものを追求して行く中で、ビリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドがその目的に適うことを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0009】すなわち本発明は、半固形状、液状、エアゾール状の医薬品、医薬部外品、化粧品、加工食品であって、これらの製剤化・製品化の途上においてはもとよ

り、製剤・製品中においても、配合性に優れ、かつ安定なピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドを含むことを特徴とし、これらの製剤・製品は、水、アルコール類、油剤、その他の有機溶剤などの液体を基剤とするものであってもよい。本発明におけるピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドは、次式に示す構造式を有するものである。

【0010】

【化1】



ピリドキシン-4'- $\alpha$ -D-グルコシド

ピリドキシン-5'- $\alpha$ -D-グルコシド

【0011】このように、本発明におけるピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドは、ピリドキシン-4'- $\alpha$ -D-グルコシド (PN-4'-G) またはピリドキシン-5'- $\alpha$ -D-グルコシド (PN-5'-G) の単独体か、これらの任意の比率での混合体 (PN- $\alpha$ -D-G) である。

【0012】ピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドの生成については、緒方らによりスクロースを糖供与体として *Sarcina* 属細菌または *Micrococcus* 属細菌により生成する報告 (K. Ogata et al.: J. Vitaminol., 15, 160~166 (1969)、Y. Tani et al.: J. Vitaminol., 15, 167~173 (1969)、K. Kawai et al.: Agric. Biol. Chem., 35 (2), 184~190 (1971)、35 (11), 1660~1661 (1971)) がなされているが、その生成率は用いる基質に対して極めて僅少であり、実用に堪えない。その後、鈴木ら (1993) らにより *Mucor javanicus* 由来の  $\alpha$ -グルコシダーゼによりデキストリンを糖供与体として配糖化率35%で生成する報告 (Y. Suzuki et al.: J. Appl. Glycosci., 43 (3), 369~372 (1996)) がなされ、さらに (1996) *Bacillus mace* 20 *rans* または *Bacillus stea* *rothermophilus* 由来のシクロマルトデキストリンゲルカノトランスフェラーゼによりデキストリンを糖供与体としてそれぞれ54%、70%の配糖化率で生成する報告 (鈴木幸雄ら: 農化, 67 (3), 356 (1993)、鈴木幸雄: 第13回資源生物科学シンポジウム講演要旨p27~31 (1996)) がなされているが、

これらも実用に耐える大量生産の方法を明らかにしたものではないし、またその用途についての示唆もしていない。

【0013】これらに対し、本発明者らは、ピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドの商業的に有利な工業的生産技術の確立に成功している (Mem. Grad. School. Sci. & Technol., Kobe Univ., 17-A: 37~45 (1999))。すなわち、*Bacillus stea* *rothermophilus* 由来のシクロマルトデキストリンゲルカノトランスフェラーゼ (CGTase) のピリドキシン塩酸塩を受容体とし、マルトデキストリンを糖供与体としてピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドの生産に際しての酵素化学的最適条件は、pH 4.0~8.0、望ましくは4.5~5.5、反応温度30~70℃、望ましくは55~65℃であり、この条件ではCGTaseの安定性も極めて良好である。また、マルトデキストリンの重合度は4~25、望ましくは6~13、基質濃度は、ピリドキシン塩酸塩が4~12%、マルトデキストリンが0.05~0.10モル/Lが適している (なお、Lはリットル、mLはミリリットル、 $\mu$ Lはマイクロリットルを意味する)。

【0014】これらの最適化条件を満たしながらピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドの生産を試みた結果、反応時間が48時間で61%、72時間で67%、216時間で78%の配糖化率を得ることができることを確認している。この反応液は、ピリドキシン- $\alpha$ -マルトオリゴシドも含んでおり、これらも理化学的に安定で有用であるが、分子中での活性部分のピリドキシン比率は少ない。このピリドキシン- $\alpha$ -マルトオリゴシドを含む反応液は、*Rhizopus niveus* などの *Rhizopus* sp.、*Saccharomycopsis fibuligera* や *Candida tsuku* *baensis* など由来のグルコアミラーゼを用いて、ピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドに変換すると、収率的に有利となる。また、経済的な生産方法として、反応液からCGTaseの回収を行うために固定化を行うこと、さらには生産効率を向上させるために固定化CGTaseカラムリアクターを用いて連続生産を行うことも可能である。

【0015】以上のような方法で酵素学的に生成されたピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドの精製は、次のように行うことができる。すなわち、市販のピリドキシン塩酸塩を受容体とし、市販のマルトデキストリンを糖供与体として、*Bacillus stea* *rothermophilus* 由来のCGTaseを用い、上記最適条件下で、ピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドを生成させた反応液には、未反応のピリドキシンも含まれている。この反応液を、ゲル濾過カラムクロマトグラフィー (充填剤としては、例えばSephadex LH-20《P

harmacia Biotech社製》などが用いられる)を用いて適当な溶剤(例えば20%メタノールなど)で処理することにより、ピリドキシンとピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシド(PN- $\alpha$ -D-G)を完全に分離することができる。分離は1回の操作で十分であるが、精製度を高めるために、数回繰返してもよい。

【0016】さらに、この分離生成物は、PN-4'-GとPN-5'-Gのモル比で約2対1の混合物であり、必要に応じてこれら2成分をカラムクロマトグラフィーを用いて適当な溶剤で処理することにより分離することができる。例えば、Cosumosil 75C18-OPN(ナカライテクス社製)カラムクロマトグラフィーで10%エタノールを用いての溶出か、Dowex 50W $\times$ 8(Dow Chemical社製)カラムクロマトグラフィーで40%エタノールを含むギ酸-ギ酸アンモニウム緩衝液を用いての溶出などが挙げられる。純度を向上させるためには、操作を繰返せばよい。

【0017】なお、以上の分離精製方法は、基本的には、Bacillus stearothermophilus由来のCGTaseやBacillus macerans由来の $\alpha$ -グルコシダーゼなどにより生成したピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドにも応用することができる。

【0018】これら2成分のいずれの化合物も、FAB/MS分析(日本電子製、JMX-AX505W)で分子量331と推定でき理論値と一致するが、PN-4'-GとPN-5'-Gの同定は、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの各シグナルの帰属で容易に行うことができる。

【0019】PN-4'-GとPN-5'-Gの $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、25℃、400MHz(日本電子製、JNX-EX400W)で測定した場合、次の通りである。

【0020】まず、PN-4'-Gのケミカルシフトは、7.87ppmのシングレットシグナルがピリドキシンの6位に直接結合したプロトン、4.87ppmのダブルットシグナルがピリドキシンの4'位の2つのプロトンの一方のプロトン、4.74ppmのダブルットシグナルがグルコースの1'位のプロトン、4.53ppmのダブルットシグナルがピリドキシンの4'位のもう1つのプロトン、4.46ppmのシングレットシグナルがピリドキシンの5'位の2つのプロトン、3.59~3.06ppmのマルチプレットシグナルがグルコースの2'、3'、4'、5'、6'位の6つのプロトン、2.30ppmのシングレットシグナルがピリドキシンの2'位の3つのプロトンに帰属する。このように、ピリドキシンの4位のヒドロキシメチル基のプロトンが等価でなく、2つのシグナルに別れて観察されることから、グルコースが4'位で結合しており、しかもグルコシドのアノメリックプロトンのカップリングコンスタント(J)が3.4Hzと小さく、 $\alpha$ -結合したPN

-4'-Gであることが判る。

【0021】同様にしてもう一方の成分の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの重要な各シグナルの帰属をみると、4.76ppmのシングレットがピリドキシンの4'位の2つのプロトン、4.69ppmのダブルットシグナルがピリドキシンの5'位の2つのプロトンの一方のプロトン、4.48ppmのそれがピリドキシンの5'位のもう1つのプロトンであり、ピリドキシンの5位のヒドロキシメチル基のプロトンが等価でなく、2つのシグナルに別れて観察されることから、グルコースが5'位で結合しており、またグルコシドのアノメリックプロトンのカップリングコンスタント(J)が3.9Hzと小さく、 $\alpha$ -結合したPN-5'-Gであることが判る。

【0022】本発明の医薬品、医薬部外品、化粧品、加工食品に含まれるピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドは、前述のように、PN-4'-GかPN-5'-Gのいずれか一方、あるいはこれらが任意の比率で混合しているPN- $\alpha$ -D-Gであり、その配合量は、特に制限されるものではなく、用途用法などに応じて適宜選定することができるが、一般には、医薬品の場合は、0.1~30.0重量%、医薬部外品、化粧品、加工食品の場合は0.05~20.0重量%程度が適している。

【0023】本発明における半固形状とは、固体と液体の中間的な性質を有するものを指し、製剤・製品中に水、アルコール類、油剤などの液体基剤を含む軟膏剤、クリーム、パップ剤、リニメント剤、座薬、歯磨剤などが挙げられる。液状とは、内用や外用を目的とした液剤、酒精剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、ローション剤、点眼剤、注射剤などを指す。エアゾール状とは、溶液、懸濁液等を、同一または別の容器に充填した液化ガスあるいは圧縮ガスの圧力により、同時噴霧して用いるエアゾール剤などを指す。これらの性状の製剤・製品を収容する容器、包材は、これらの性状の製剤・製品を収容する容器、包材として通常用いられるものをそのまま使用して何ら支障はない。

【0024】また、本発明の製剤・製品は、本発明におけるピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドと共に、他の無機・有機の薬剤や賦形剤、界面活性剤、増粘剤、酸化防止剤、金属封鎖剤、色素、香料などを、必要に応じて適宜配合することができる。特に、水やアルコール類などの有機溶媒のような薬効成分が分解を受けやすい液体溶媒や基剤を用いる製剤・製品中において、しかも上述のような他の配合物質の存在下でも、本発明におけるピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドは、優れた配合性と安定性を有するばかりか、経時的にも分解されにくい。製剤・製品の調製途上においても、あるいは調製完了後においても、ピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシド調製直後の効果を保有することができる。また、ピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシド自体の長期安定性にも優れるため、原材料のままで長期保存が可能である。

【0025】なお、ピリドキシン塩酸塩は、従来から、加工食品、飲料、ダイエット食品、栄養ドリンク、スポーツドリンクなどに賃用されているが、独特の苦味などを有し、製品化には場合によってはその味を矯味する工夫が必要であったが、本発明におけるピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドは、くせのない甘味があり、このピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシド自体のためには、特に矯味する配慮は必要でない。

## 【0026】

【実施例】以下の実施例および試験例で用いたPN- $\alpha$ -D-Gは前述のゲル濾過カラムクロマトグラフィーの操作を2回繰返し精製したものであり、PN-4'-GおよびPN-5'-Gはこの精製PN- $\alpha$ -D-GをCosumosi 75C18-OPNカラムクロマトグラフィーで分離したものである。

## 【0027】実施例1

適量の精製水に、表1に示す各成分を表1に示す配合割合で添加し、攪拌溶解した後、残りの精製水を加え、無菌ろ過して点眼液を製した。

## 【0028】

## 【表1】

	(wt %)
PN- $\alpha$ -D-G*	1.0
クエン酸	0.015
クエン酸ナトリウム	0.1
エチレンジアミン四酢酸ナトリウム	0.02
10%塩化ベンザルコニウム	0.1
プロピレングリコール	0.5
クロロブタノール	0.3
1-メントール	0.03
塩化ナトリウム	0.25
精製水	残量

\*PN-4'-GとPN-5'-Gの2対1（モル比）

	(wt %)
PN- $\alpha$ -D-G*	1.0
グリセリン	4.0
トリエタノールアミン	3.2
ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸ナトリウム	5.0
ステアリン酸	8.3
2-エチルヘキサステアリル	1.0
ジブチルヒドロキシルエン	0.01
モノセチルリン酸ジエタノールアミン	0.4
小麦胚芽脂質	3.0
ローカストビーンガム	0.3
パラオキシ安息香酸メチル	0.3
パラオキシ安息香酸ブチル	0.2
精製水	残量

\*実施例1で用いたものと同じ

## 【0033】実施例4

適量の精製水に、表4に示す各成分を表4に示す配合割合

の混合体

## 【0029】実施例2

表2に示す配合割合にて、60℃に加熱した精製水とグリセリンの混液に、PN- $\alpha$ -D-Gとサッカリンナトリウムを溶解し、これに、リン酸水素ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムをよく混じたものを加え、ホモミキサーで高速攪拌し、歯磨剤を製した。

## 【0030】

## 【表2】

	(wt %)
PN- $\alpha$ -D-G*	0.5
リン酸水素ナトリウム	50.0
グリセリン	30.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.5
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
サッカリンナトリウム	0.1
精製水	残量

\*実施例1で用いたものと同じ

## 20 【0031】実施例3

表3に示す配合割合にて、精製水とグリセリンの混液に、PN- $\alpha$ -D-G、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸ブチルを加えて80℃に加熱溶解し、これに、他の成分を混じり80℃に加熱溶解したものを少しずつ加え、ホモミキサーで高速乳化した。乳化後、徐々に冷却し、シェービングクリーム原液を製した。この原液95重量部に対し5重量部の割合でイソブタン（3.2psiに加圧して使用）を用い、容器に充填した。

## 30 【0032】

## 【表3】

	(wt %)
PN- $\alpha$ -D-G*	1.0
グリセリン	4.0
トリエタノールアミン	3.2
ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸ナトリウム	5.0
ステアリン酸	8.3
2-エチルヘキサステアリル	1.0
ジブチルヒドロキシルエン	0.01
モノセチルリン酸ジエタノールアミン	0.4
小麦胚芽脂質	3.0
ローカストビーンガム	0.3
パラオキシ安息香酸メチル	0.3
パラオキシ安息香酸ブチル	0.2
精製水	残量

合で添加し、攪拌溶解した後、残りの精製水を加え、加熱滅菌し、内用液剤（ドリンク剤）を製した。

## 【0034】

【表4】

	(W/V%)
PN-5'-G	0.5
ローヤルゼリー	0.4
ニンジンエキス	0.4
タウリン	2.0
リン酸リボフラビンナトリウム	0.02
硝酸チアミン	0.02
グルコン酸カルシウム	0.4
パラオキシ安息香酸メチル	0.1
無水カフェイン	0.1
精製水	残量

## 【0035】試験例1

本発明品の安定性に関し、実施例1に準拠した点眼剤、実施例2に準拠した歯磨剤、実施例3に準拠したシェービングクリームおよび実施例4に準拠した内用液剤の製剤を調製し安定性をみた。すなわち、各実施例の処方

に、PN- $\alpha$ -D-Gの配合量を0.5重量%に統一した本発明品を調製した。それらを各々10g（点眼剤および内用液剤は10mL）に分けてプラスチック容器に入れ、アルミニウム箔に包み、加速試験として50℃の恒温に0日、30日および90日間保ち、安定性を観察した。また、PN- $\alpha$ -D-Gに替えてピリドキシン塩酸塩をピリドキシンとして最終濃度0.5重量%とした点眼剤、歯磨剤、シェービングクリーム原液、内用液剤を製し、対照品とした。なお、製剤・製品調製の最終段階で0.1規定の水酸化ナトリウムを滴下し、歯磨剤、

シェービングクリーム原液はpH6.0、点眼剤はpH6.5に調整した。

【0036】安定性の評価は、各処方中のピリドキシン塩酸塩（ピリドキシンとして）、PN-4'-G、PN-5'-Gの定量分析により行った。定量は、試験開始初日、30日、90日後にサンプル容器より1g（点眼剤と内用液剤は1mL）を採取し、10倍量の精製水によく懸濁し、冷所（4℃）に4時間静置後、濾過し、濾液をそれぞれ2 $\mu$ L採取し、HPLC法で行った。HPLCは、日立L-6200ポンプシステム、日立655A-52カラムオープン、日立F-1150蛍光検出器、ひたちD-2500データ処理を取り付けたものを使用した。移動相にはメタノール水溶液（メタノール：水（容量比）=0.5：99.5）を用い、流速1.0mL/min、カラム温度30℃とし、ピーク面積比較法で定量した。なお、ピリドキシン塩酸塩（ピリドキシンとして）、PN-4'-G、PN-5'-Gのリテンションタイムは、それぞれ14分、18分、31分であり、予め作成した標準曲線より残存量を求めた。

【0037】結果を表5に示す。なお、表5のデータは、3回測定した値の平均値で、PN- $\alpha$ -D-G（PN-4'-GとPN-5'-Gの合計）とピリドキシンの残存パーセントを示している。

## 【0038】

## 【表5】

	開始初日	30日	90日
点眼剤			
イ) 本発明品	100.0	99.8	98.1
ロ) 対照品	100.0	88.7	66.5
歯磨剤			
イ) 本発明品	100.0	99.7	98.3
ロ) 対照品	100.0	92.3	68.3
シェービングフォーム			
イ) 本発明品	100.0	100.3	100.0
ロ) 対照品	100.0	93.4	71.2
内用液剤			
イ) 本発明品	100.0	99.6	97.9
ロ) 対照品	100.0	87.3	58.1

【0039】表5から明らかなように、本発明におけるピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドは、従来から汎用されているピリドキシン塩酸塩に比べて各種製剤・製品中で非常に安定であることが判る。

## 【0040】

【発明の効果】本発明の医薬品、医薬部外品、化粧品、加工食品においては、特に水やアルコール類などの液媒を基剤とする製剤・製品中で優れた溶解性を有するピリ

ドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドを配合するため、これらの製剤化、製品化に適し、広範囲な種類の製剤・製品化を容易に行うことができる。また、本発明の医薬品、医薬部外品、化粧品、加工食品においては、半固形状、液状、エアゾール状中で経時的に安定なピリドキシン- $\alpha$ -D-グルコシドを配合するため、長期保存性にも優れている。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C057 JJ55

4C076 AA12 BB01 BB24 CC10 CC24  
CC42 DD19 DD23 DD37 DD38  
DD42 DD43 DD45 DD49 FF63  
4C083 AA122 AB282 AC012 AC122  
AC242 AC342 AC472 AC482  
AC542 AC782 AC862 AC902  
AD272 AD352 AD391 AD392  
AD631 AD632 CC21 CC41  
DD08 DD23 DD31 EE01  
4C086 AA01 AA02 EA07 MA01 MA04  
MA16 NA03 NA15 ZC24